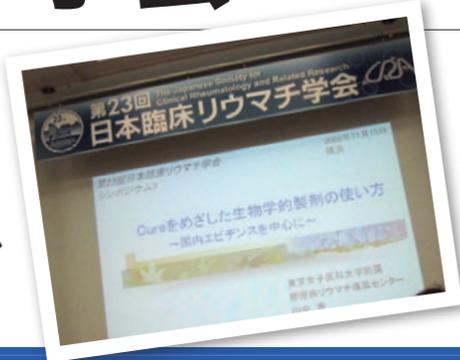




第23回 日本臨床リウマチ学会

11月29～30日、第23回日本臨床リウマチ学会が横浜市で開催された。話題の中心となったのは、「関節破壊の抑制」と「ドラッグフリー寛解」。両者のカギとなる生物学的製剤について、早期からの投与を普及させることで治療効果が劇的に上がる可能性を指摘する報告が相次いだ。シンポジウムの発表を中心に紹介する。



INTERVIEW

埼玉医科大学総合医療センター教授 竹内 勤氏に聞く

ドラッグフリー寛解の実現は 関節リウマチ治療の常識を変えた

関節リウマチの治療に生物学的製剤が導入されてからは、メトトレキサートでは得られなかった臨床的寛解が実現可能な目標になってきました。特に、診断後2年以内の発症早期に生物学的製剤をメトトレキサートと共に使うと、5～7割が寛解になることが分かっています。一方、メトトレキサート単独では寛解率が2～3割と、大きな差があります。

寛解を得られた患者が臨床的に良い状態で、関節破壊の進行も止まっている場合、「生物学的製剤を中止しても、そのまま進行が止まった状態を維持できるのではないか？」という発想が生まれました。

この発想は日本で最初に出てきたものです。我々が国内で実施したインフリキシマブの後期第2相試験では、3回の投与しか認められず、4回目以降を投与しませんでした。その人たちは3回投与後、ほぼ半数が半年から1年間、病気の進行が止まりました。

その後、BeSt試験など欧州を中心とした臨床試験では、早期から生物学的製剤+メトトレキサートを投与することで7割が寛解導入できました。しかも、全体の5割は生物学的製剤を、また全体の2割はすべての抗リウマチ薬を中止できる「ドラッグフリー」を実現しました。

このBeSt試験については、2008年の欧州リウマチ学会 (EULAR) と米国リウマチ学会 (ACR) で、5年目までのデータ

が報告されています。

こうした研究では、生物学的製剤の中で歴史が長く、比較的早期から試験が始まったインフリキシマブを中心に成果が得られてきました。エタネルセプトやアダリムマブでも同様のドラッグフリーが可能かどうか、今後の研究が注目されています。世界に先駆けて日本で開発が進められたトシリズマブについても、現在、治験で寛解が得られた人たちについて、投与中止後、寛解を維持できるかどうか検討されています。

関節リウマチ治療は個別化に向かう

投薬不要の寛解、いわゆる「ドラッグフリー寛解」は、長期間継続できれば治療にほかなりません。関節リウマチは治らないと言われてきたわけですから、一定の割合で治るといえることになれば、非常に大きなことだと思います。

現在、私たちの施設では、1年以上インフリキシマブを投与した250人のうち、40人近くが休薬に成功しています。これは発症後平均8年ぐらいの人ですから、これまでは考えられなかったことです。

今後、「このような条件で生物学的製剤を休薬する」「休薬の手順はこのようにする」などといった点について言及したガイドラインが登場してくる可能性はありますね。

ただし、ドラッグフリーといっても放置してよいわけではありません。再燃の

徴候をなるべく早く発見し、生物学的製剤を導入するなど治療を再開して、寛解の状態を維持する必要があります。見逃すと骨破壊などが進行する可能性もあるので、休薬後のモニタリングは不可欠です。

生物学的製剤による治療は、開始が遅くても効果は得られますが、寛解という高い目標の達成には、早期開始がよいといえます。特に関節破壊の進行を抑えるには早い時点からの治療が望ましいでしょう。

ただし、「早期治療が重要」というメッセージがあまり強すぎるのは問題です。ACRの関節リウマチ診断基準は、発症10年程度の患者に最適化されたもので、発症早期における感度は高くないとされています。それでも、その基準に基づいた診断後2年以内で生物学的製剤を使うことで、高い治療成績が得られています。

最近、ACRの基準を満たす前に生物学的製剤を使うことが早期治療、早期診断だという誤解があるようですが、適切ではありません。「超早期」といっても、診断基準を満足する症例というのが原則です。

関節リウマチの病態は一律ではなく、早くから十分な治療が必要な人もいるし、多少ゆっくりした取り組みで間に合う人もいます。総論としては早期治療が望ましいわけですが、患者さんごとに見極めが必要というのが最近の考え方になっています。

ACRの最新のリコメンデーションでは、こうした考え方が一部盛り込まれ、罹病期間と疾患活動性、予後不良因子の有無によって、個別の治療戦略を決めるべきとされています。治療の個別化



の要素が含められたという意味で、大きな進歩だと思います。

社会全体の取り組みが必要

生物学的製剤は、薬剤費だけで年間150万円前後かかります。しかし、以前は10年で半数の患者さんが寝たきりになっていたことを考慮すると、介護や社会的支援のコストを含めれば、生涯にわたって生物学的製剤を使ったとしても、総コストは減るといえる試算があります。社会復帰や、ドラッグフリーによる薬剤費低減が実現すれば、さらに大きなメリットが得られます。

しかし、関節リウマチ患者における生物学的製剤の使用率は日本では10%に届きません。米国の3割程度と比べると「格差」があるといえますが、この背景には、患者負担の違いがあると考えられます。米国では医療保険に加入していれば、薬剤費負担はほとんどありません。英国でも、疾患活動性が高い関節リウマチ患者の自己負担は不要です。日本では基本的に3割負担ですから個人の負担が非常に大きく、社会全体の取り組みが後手に回っている感じがします。

cureを目指した治療戦略の立案が必要

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターが2000年10月から行っている関節リウマチ (RA) 患者の大規模コホート調査「IORRA」(Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis) によると、登録患者の疾患活動性は改善の傾向にあり、HAQ (Health Assessment Questionnaire) もわずかずつではあるが改善している。疾患活動性の内訳をみると、低活動性 (low)、寛解 (remission) の割合は着実に増えているという。

同センター所長の山中寿氏はシンポジウム「効果最大化を目指した生物学的製剤治療」の冒頭、このトレンドを紹介し、「関節リウマチの治療戦略、薬剤の進化がアウトカムとして出ている」と評価。その一翼を担っている生物学的製剤のエビデンスを示し、「careからcureへ」というRA診療で起きているパラダイムシフトの現状を解説した。

生物学的製剤である抗TNF薬、インフリキシマブについては2002年の発売以降、全例市販後調査が行われた。安全性以外に、医師による有効性の評価も集計し、投与22週後の有効性は「著効」35.8%、「有効」57.1%だった。

「もっとも、この結果だけなら『本当にそんなに効くのか?』と思う医師は多いだろう」と山中氏。そこで山中氏が挙げたのが、RA治療における生物学的製剤の効果を客観的に確認した国内初のエビデンスとなる、RECONFIRM試験だ。埼玉医大、産業医大、東京女子医大というインフリキシマブ市販後調査登録数の上位3施設において、インフリキシマブを投与した258例をレトロスペクティブに解析した試験だ。

DAS28-CRP (CRPを用いた疾患活動性スコア) では、投与から22週後に28%が「寛解」。DAS28-CRP/EULAR criteriaで評価すると、「Good

response」は38.0%、「Moderate response」は46.5%という結果だった。この結果と比較すると「市販後調査における医師たちの評価はかなり正確だった」(山中氏)と、同試験が生物学的製剤の効果を文字通り“reconfirm”したことを示した。

山中氏はさらに、RECONFIRMを継続したRECONFIRM-2試験とRECONFIRM-2J試験を紹介。特に、X線写真で投与54週後の関節破壊の進行度を67例で評価したRECONFIRM-2Jで、早期の患者から長期罹患患者まで、関節破壊の進行をほぼ完全に抑制したことを強調した。

インフリキシマブの今後の課題として山中氏が挙げたのは、リスクを有する患者に対する適応、投与量、投与間隔、効果減弱の予防と対応、投与時反応といった点。

特に投与量については、国内における増量試験であるRISING試験の結果を紹介し、症例によっては高用量のインフリキシマブが必要になることを示唆した。RAに対するインフリキシマブの用法・用量変更については現在国内で承認申請中だが、「一般の診療現場で増量が認められれば、治療成績はかなり向上するのではないか」という期待を示した。

Therapeutic time windowである超早期こそ抗TNF療法が重要

関節破壊抑制と“ドラッグフリー寛解”のtime windowは超早期にある。北海道大学第二内科講師の渥美達也氏はシンポジウム「RA治療における関節破壊抑制効果の検証」で、その時期における適切な抗TNF療法の重要性を説いた。

関節破壊は常に同じ速度で進行するわけではなく、最初の2年間で20年分の破壊の30%が起こる(図1)。小関節ならともかく、荷重関節の破壊があるレベルを超えてしまうと、その後に寛解を導入できたとしても、破壊の進行は食い止められないという。それならば、将来のADLを担保するために早期から強力

図2●RISING試験におけるインフリキシマブの臨床効果

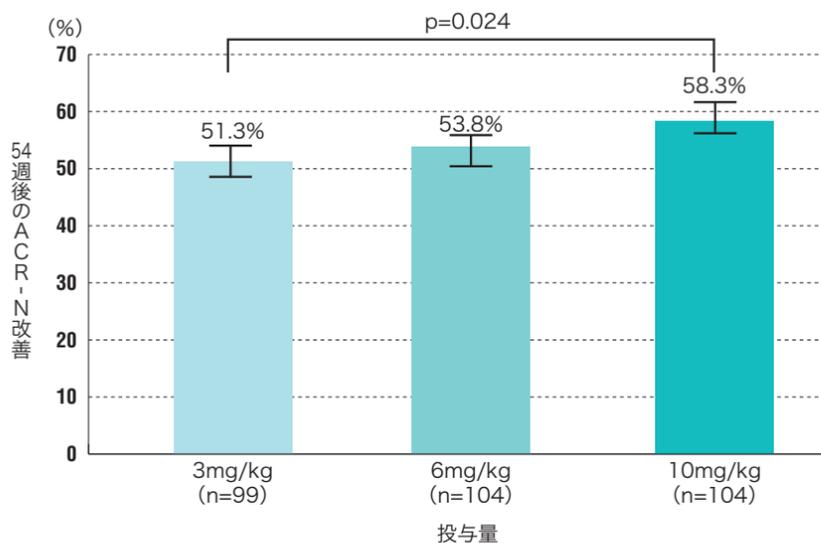
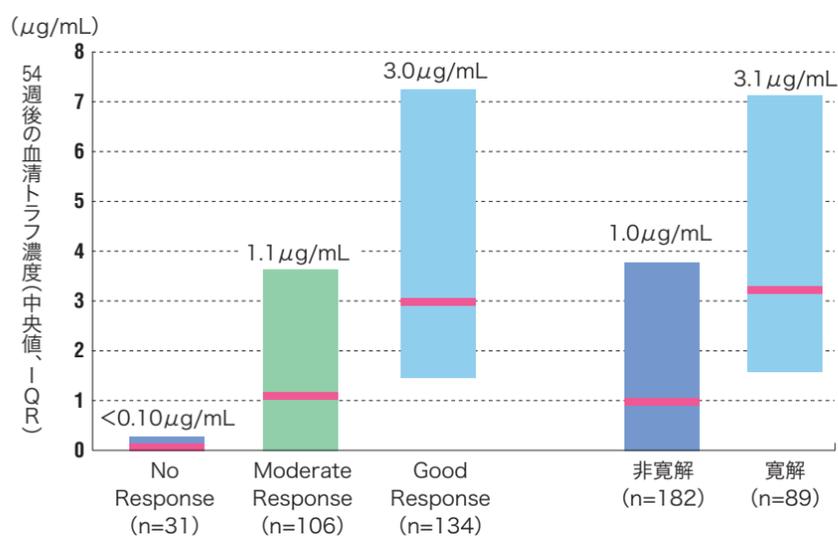


図3●RISING試験における臨床効果とインフリキシマブ血清濃度



な抗TNF薬を用いることは、理にかなった戦略といえる。

しかも、早期から抗TNF療法を行えば、高率で寛解が得られるのみならず、寛解後に抗TNF薬から離脱することも夢ではない。この事実を世に示した研究が、インフリキシマブを用いたBeSt試験だ。同試験の4年目の解析では、最初からインフリキシマブを用いた患者の約半数が同剤の休薬に成功。さらにその3分の1は、メトトレキサートの休薬にも成功していた。

ただし、ドラッグフリー達成者には男性や抗CCP抗体陰性例が多いなど、一般的な関節リウマチ患者像とは異なる傾向がみられた。一方で、リウマトイド因子 (RF) 陽性率は高めであったことから、RFスクリーニングによって関節リウマチと誤診された、ほかの関節炎患者が含まれていた可能性も否定できない。「データを読むうえではこの点に注意が必要だ」と渥美氏は述べた。

なお、アダリムマブとエタネルセプトについては、大規模試験によるドラッグフリーの検証は未報告であるが、早期投与による関節破壊抑制効果は証明されている。また、PREMIER試験では、アダリムマブを単剤で投与するよりもメトトレキサートと併用の方が効果が高いことが明らかにされている。渥美氏は、

「機序の異なるメトトレキサートを併用することが、抗TNF薬の効果を最大限に引き出す秘訣かもしれない」と述べた。

研究の焦点は寛解群、休薬群の分析に

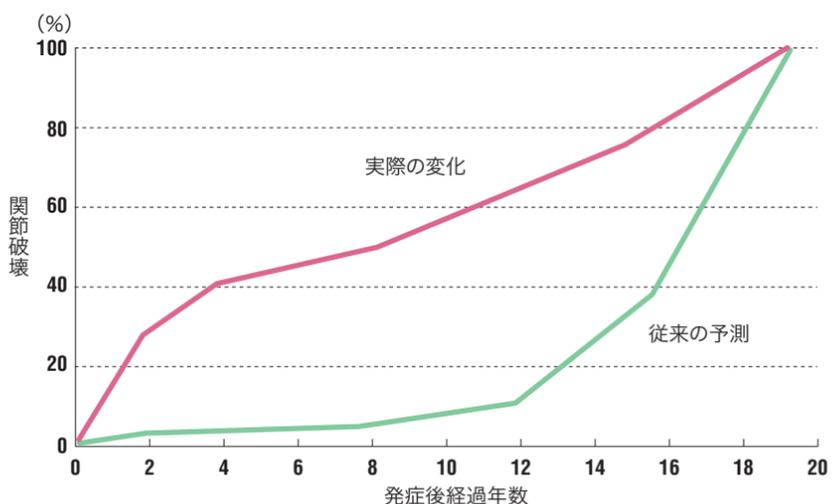
関節リウマチ診療に生物学的製剤が導入されることで、小関節の破壊抑制という目標はほぼ達成されるようになってきた。「しかし、寛解導入は3割に過ぎない。次の目標は寛解導入率、さらには寛解後に休薬・治癒できる割合を上げることだ」。

産業医科大学第一内科教授の田中良哉氏はシンポジウム「効果最大化を目指した生物学的製剤治療」でこう語り、その目標にどこまで迫れているか、現状と展望を示した。

田中氏がまず強調したのは、インフリキシマブについて、効果不十分による脱落は「よく言われるほど、多くはない」こと。RECONFIRM2試験のデータから、3施設 (産業医大、埼玉医大、東京女子医大) がきっちり使った結果では、投与54週までの「『効果不十分による脱落』は全体 (410例) の8.1%にすぎない」とした。

同試験では、従前の抗リウマチ薬では達成できなかったほどの疾患活動性の抑制を確認したものの、田中氏が「気

図1●関節リウマチ早期にみられる関節破壊



J Rheumatol 1989; 16(5):585-591

になるところ」と指摘したのは「V字悪化」という現象。インフリキシマブを投与すると症状は改善するものの、4週後には悪化し、8週後に投与すると再び改善するというものだ。

臨床現場でよく経験するこの現象のメカニズムや対応策について、「データはなかったが、RISING試験が興味深い結果を示した」と田中氏。国内でインフリキシマブ増量の効果を検証した同試験における、血中濃度、特に投与54週後の血清トラフ測定の結果を示した。

試験の結果をみると、投与量による効果の差はさほどないようにもみえる(図2)。しかし、6mg/kg、10mg/kgでは血清トラフレベルを維持でき、V字悪化も抑えられたという。田中氏は臨床効果と血清トラフ濃度の関係を示し(図3)、「厳密に算出する必要はあるが、少なくともインフリキシマブの血中濃度が1μg/mLを超えていれば、一定以上の効果は維持できると推測される」とした。

田中氏の研究グループは、「どういった症例が寛解を達成しやすいのか?」という観点から、疾患活動性を示す指標の中で寛解のマーカー候補となるものを探索。その結果、MMP-3が浮かび上がった。

内外のエビデンスおよび自施設の研究結果から、産業医大第1内科ではインフリキシマブを図4の方針で投与しているという。このチャートに従って寛解を導入できた患者のうち、インフリキシマブを休薬できた群(n=22)とできなかった群(n=272)を比べると、罹病期間、ステージ、プレドニゾロン量に差が認められた。

そこで田中氏は、インフリキシマブ投与によって低活動性を維持できている患者(24週以上、DAS28(4)-ESR<3.2)でインフリキシマブを休薬できるか否かを調べる多施設試験、RRR試験

をデザインし、126例を登録。現在解析中だが、100例中73例は休薬を継続。症状の再燃により再投与せざるを得なかったのは27例で、ほとんどは再投与して症状は治まった。要再投与の15例(56%)は6カ月以内に再燃したという。「どういう症例が休薬でき、休薬を継続できたか。プロファイルを分析していく必要がある」と田中氏は今後の課題を示した。

RAの軟骨破壊は早期から始まる 取り返しがつかない変化

名古屋大学整形外科教授の石黒直樹氏はシンポジウム「効果最大化を目指した生物学的製剤治療」で、関節リウマチ(RA)患者の軟骨に起こっている変化を説明。軟骨を研究する立場から、早期からの積極治療の重要性を訴えた。

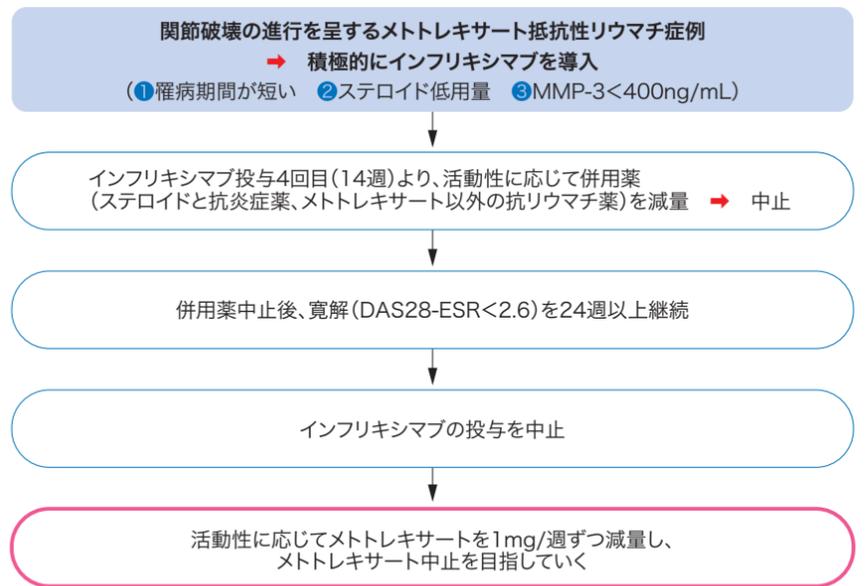
石黒氏は、正常、変形性関節症(OA)、RAの関節鏡像を示して、それぞれの病態を解説。OAの軟骨障害は表層から毛羽立ってむけてくるのに対し、RAは「べこべこ、ぼこぼこ」(石黒氏)で、表層にびらんがなくても、不可逆的な変化が深層まで進んでいると説明した。

この違いは、RAによる軟骨破壊は軟骨組織の分解系酵素によるもので、酵素の威力が深層まで及ぶため。軟骨組織の基本骨格であるコラーゲンの分解が進むと力学的に非常に弱くなる。そのため、OAに比べてRAは、特に荷重関節などで破壊が非常に短期間で進むという。

Larsen gradeのIの段階でも軟骨組織の分解は始まっており、II~IIIともなれば、「既にクリティカルポイントに達している」と石黒氏。

その意味で、石黒氏が興味深いとして挙げたのが、COMET試験の結果。エタネルセプトが早期からの関節裂隙の狭小化スコアを押し下げたというもので、「薬剤でゼロレベルまで押し込んだ

図4●産業医大第一内科におけるインフリキシマブを用いた戦略的治療



のは初めてのデータ」(石黒氏)だ。平均罹病期間8~9カ月という早期から着手した結果で、軟骨保護という見地からも、早期からの抗TNF療法が必要であることを示唆している。

「骨破壊と軟骨破壊は別物であり、軟骨はなくなったらおしまいということをお念頭におかなければならない」と、石黒氏はRA患者への投薬をきわめて早期から始めることの重要性を訴えた。

荷重関節温存には早期からの 疾患活動性コントロールが肝要

富山大学整形外科講師の松下功氏はシンポジウム「RA治療における関節破壊抑制効果の検証」で、関節破壊が進行した荷重関節のレスキューは困難であるというデータを紹介。それ以前に抗TNF療法を開始することの重要性を強調した。

抗TNF療法は関節破壊の指標である改変Sharpスコアの悪化を抑制し、ときには改善をももたらすことが知られているが、同スコアは手足の小関節での評価であるため、ADLに直結する荷重関節への影響は不明である。そこで松下氏

らは、関節リウマチ患者30例・188カ所の荷重関節(股関節49、膝関節40、足関節55、距骨下関節44)について、抗TNF療法開始前と治療1年後、2年後のX線像を比較し、抗TNF療法による荷重関節破壊抑制効果を検証した。

その結果、股関節の10.5%と膝関節の25.0%、足関節の14.6%、距骨下関節の18.2%では、治療にもかかわらず2年前より骨破壊が進行していた。特に、抗TNF療法開始前に既にLarsen grade III以上の破壊が生じていた股関節・膝関節では、例外なく破壊の進行が認められた。

これに対し、足関節と距骨下関節の破壊の進行は、ベースライン時のLarsen gradeとは関係なく起こっていた。さらに、足関節の10.9%と距骨下関節の4.5%では骨破壊の修復が認められたが、股関節・膝関節で修復が認められたケースは皆無であった。こうしたことから、股関節・膝関節と足関節・距骨下関節では骨破壊の進行を規定する要素や治療への反応が異なり、Larsen grade III以上の破壊が生じた股関節・膝関節のレスキューは困難であることが

シンポジウムから 早期治療の実現にはクリニックの力が不可欠

生物学的製剤による関節リウマチ治療が普及するには、大病院のみならずクリニックでの取り組みが広がることが不可欠。パネルディスカッション「実地医による最新リウマチ治療とその工夫」では、リウマチ専門クリニックが自院の取り組みを紹介。生物学的製剤をクリニックで投与する際に留意すべき点や課題が議論された。

2500人の関節リウマチ患者を診療している佐川昭リウマチクリニック(札幌市中央区)の佐川昭氏は、自験例を基にクリニックにおける生物学的製剤

の投与法のあり方を紹介した。佐川氏がクリニックの役割として第一に強調したのは、早期の発見と診断から治療開始につなげること。ドラッグフリー寛解のカギが早期からの治療にあることが明らかになってくるほど、早期の患者が気軽に訪れるクリニックの役割はますます重要になってくるからだ。

診療体制における留意点は、画像診断など連携施設の確保、専門ナースの教育といった点。また、生物学的製剤の投与に当たっては、「費用についても、自己負担額とともに高額療養費をはじ

めとする医療費の補助など、患者に丁寧に説明することが必要」と語った。

近藤リウマチ・整形外科クリニック(福岡市中央区)の近藤正一氏は自院における生物学的製剤の副作用の状況を報告。導入時、投与時のリスク管理のポイントを紹介した。近藤氏はまず、生物学的製剤の適応を決める際など、ガイドラインを遵守することが重要と指摘。その上で、ガイドラインの内容などを基に作成した、インフリキシマブ、エタネルセプトについての投与前、投与時のチェックシートを紹介した。

チェックシート作成のきっかけは、生物学的製剤投与例において間質性肺炎を経験したことだったという。

もっとも、「経営面から考えると、生物学的製剤の投与は難しい問題が多い」と指摘したのは、松野リウマチ整形外科(富山市)の松野博明氏。例えば、インフリキシマブを投与する場合の外來化学療法加算は抗癌剤と同じ設定になっているが、「投与の頻度を考えると関節リウマチは、さらに採算ベースに乗せにくい」という実地医の悩みを訴えた。

示唆された。

一方、Larsen grade II以下の関節の場合、疾患活動性が良好にコントロールされていれば、どの部位の関節であっても破壊の進行をみることはまれであった。松下氏は、以上の事実を踏まえ、「荷重関節を温存するためには、遅くとも関節破壊がLarsen grade III以上に進む前に、疾患活動性を確実にコントロールすることが大切だろう」と述べた。

継続率はエタネルセプト、 関節破壊抑制はインフリキシマブ

国立病院機構名古屋医療センターにおけるインフリキシマブ使用例は99例、エタネルセプト使用例は189例を数える。同センター整形外科・リウマチ科の金子敦史氏は、両剤の臨床成績を比較し、その特徴と問題点を考察した。

両剤の継続率は、インフリキシマブが77.7%（1年）、67.7%（2年）、59.7%（3年）、エタネルセプトが86.1%（1年）、84.5%（2年）、83.4%（3年）で、エタネルセプトが有意に優っていた。インフリキシマブ群における脱落の最大の理由は二次無効だった。

もっとも、わが国のインフリキシマブ承認用量（3mg/kg）は米国の半量に過

ぎず、必要十分量としての妥当性が疑問視されている。事実、米国内で抗TNF薬の継続率を検討した報告の多くは、インフリキシマブが最も継続性に優れていたとしている。金子氏は、「今後インフリキシマブの増量が可能となれば、二次無効例が減少し、継続率が高まることが期待される」と述べた。

一方、抗TNF療法開始後に人工関節手術に至った件数は、インフリキシマブ+メトトレキサート群が3.09件/100人・年、エタネルセプト+メトトレキサート群が8.79件/100人・年と、インフリキシマブ+メトトレキサート群で少なく、関節破壊抑制効果はインフリキシマブの方が優れていることが示唆された。

また、メトトレキサートを併用せず、エタネルセプトを単剤で用いた場合、人工関節手術件数は17.4件/100人・年に及んだ。エタネルセプトはインフリキシマブと異なりメトトレキサート併用は義務づけられていないが、関節破壊の抑制を期待するならば、メトトレキサート併用は必須と考えられた。

感染症、投与時反応の対策が インフリキシマブ継続のカギ

同じくインフリキシマブとエタネルセ

プトの成績を比較した札幌医科大学第一内科准教授の高橋裕樹氏らの検討では、両剤の継続率に有意な差は認められなかった。

インフリキシマブ群（46例）の平均投与期間は27.4カ月で、寛解中止1例を含む12例が脱落した。1年継続率は88.6%であった。一方のエタネルセプト群（36例）は、16.6カ月で脱落5例（うち寛解中止1例）、1年継続率90.0%であった。

ただし、インフリキシマブでは導入早期の脱落が多くみられた。この時期には二次無効と投与時反応の出現が集中しており、これがインフリキシマブ群の継続率低下に強く影響していた。

特に、二次無効と投与時反応をともに呈した4例はすべて脱落となった。これに対し、どちらか一方のみが起こった症例では、適切な処置により治療の継続が可能だった。

なお、「二次無効+投与時反応」を上回る最大の脱落理由は感染症（5例）だった。したがって、インフリキシマブの使用に際しては、導入早期の管理、特に感染症と二次無効、投与時反応への対策が投与継続のカギであることが再確認された。

両剤の継続使用率 エタネルセプト発売以降は同等

名古屋大学整形外科の平野裕司氏も、インフリキシマブとエタネルセプトの継続率について報告。承認用量の問題に加え、両剤の市販開始時期の違いも結果に影響している可能性を指摘した。

同科の調査では、インフリキシマブの平均投与継続期間は26.4カ月であり、エタネルセプトの30.7カ月より若干劣っていた（ $p=0.040$ ）。しかし、インフリキシマブはエタネルセプトより2年ほど早く上市されている。エタネルセプトが発売された後に限って継続率を比較すると、両者に有意な差は認められなかった（27.9カ月 vs 30.7カ月； $p=0.482$ ）。

抗TNF薬は今でこそ早期導入のメリットが知られるようになったが、当初は難治例への「最後の手段」と位置づけられており、初の抗TNF薬として登場したインフリキシマブは、罹病期間が長く疾患活動性の高い患者を選んで使用される傾向にあった。また、投与法の工夫が進んだ現在に比べ、初期には投与時反応の発現も多くみられた。平野氏は、「こうしたことがトータルでの継続率の差に影響した可能性がある」との見解を示した。

AD